THESIS

MUNICH

1967

Über die Wirkung einer adrenergen ß-Rezeptorenblockade auf Herz und Kreislauf. Ballistokardiographische Untersuchungen am Gesunden.

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Gisela Bendel

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Über die Wirkung einer adrenergen ß-Rezeptorenblockade auf Herz und Kreislauf.
Ballistokardiographische Untersuchungen am Gesunden.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GISELA BENDEL

aus München

MÜNCHEN 1967

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23, Belgradstraße 11

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München
Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1967

Meiner Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0061

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	7
Die adrenergen Rezeptoren	7
ß-Rezeptoren blockierende Substanzen	8
Der therapeutische Einsatz von ß-Rezeptorenblockern	8
Der Kontraktilitätsbegriff	9
Untersuchungsmöglichkeiten	10
ß-Blockade und Digitalisglykoside	10
B. Methode	11
Das Ballistokardiogramm (BKG)	11
Die Durchführung der Versuchsreihen	12
Die Auswertung der BKG-Kurven	13
C. Ergebnisse	13
Der Winkel "α"	13
Die QH-Zeit	14
Die Herzfrequenz	15
Der Blutdruck	15
D. Diskussion	16
Die Definition des Kontraktilitätsbegriffes	16
Die Berechtigung indirekter Methoden	17
Die negativ inotrope Wirkung der ß-Blockade	18
Der Ruhecatecholaminantrieb des gesunden Herzens	19
Die Wirkung von Digitalisglykosiden nach ß-Blockade	19
E. Zusammenfassung	21
Abbildungen	23
Literatur	31
Lebenslauf	37

A. Einleitung.

Die Rezeptorentheorie geht in ihren Grundzügen auf Paul Ehrlich zurück. Seiner Vorstellung nach besitzen alle biochemisch wirksamen Substanzen einen haptophoren, d.h. "Haftstellen tragenden" Strukturanteil, mit dem sie an zellständige Rezeptoren gebunden werden. Erst dann kann ihr pharmakophorer Strukturanteil seine spezifischen Wirkungen auf die Erfolgsorgane ausüben.

DALE hat im Jahre 1906 den Rezeptorbegriff in die Theorie der adrenergen Überträgermechanismen eingeführt (13). Er hat damit den von LANGLEY (43) zur Erklärung der Curare-Wirkung an der quergestreiften Muskulatur eingeführten Rezeptorbegriff auf das sympathische Nervensystem übertragen. AHLQUIST (1) entwickelte diese Theorie weiter. Er fand, daß ein und derselbe Rezeptortyp - charakterisiert durch seine Empfindlichkeit gegenüber einer Reihe von adrenergen Stimulatoren - je nachdem, welchem Organ er zugehört, stimulierende und hemmende Impulse übertragen kann. Rezeptoren vom "α-Typ" vermitteln überwiegend adrenerge Stimulation: Vasokonstriktion, Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus, der Nickhaut, des Ureters und des Musculus dilatator pupillae; dazu kommt eine hemmende adrenerge Wirkung auf die glatte Muskulatur des Darmes. Rezeptoren vom "ß-Typ" übertragen vorwiegend hemmende Impulse: Vasodilatation, Erschlaffung der Uterusmuskulatur und der Bronchialmuskulatur; dem Myokard übermitteln sie stimulierende adrenerge Impulse (1).

Dieses von AHLQUIST zunächst zur Erklärung seiner experimentellen Befunde entwickelte Konzept der α- und ß-Rezeptoren hat sich in der Folge für Physiologie und Pharmakologie als äußerst fruchtbar erwiesen und unter anderem den Anstoß zur Entwicklung spezifischer Rezeptorenblocker gegeben. Die insbesondere von CANNON und ROSENBLUETH (11) verfochtene Theorie zweier verschiedener sympathischer Überträgersubstanzen wurde verlassen.

Rezeptorenblocker.

Ein spezifischer Rezeptorenblocker muß eine ähnlich große Affinität zu dem Rezeptor haben wie der physiologische Agonist, ohne jedoch dessen "innere Aktivität" zu besitzen (s. Abb. 1). α-Rezeptorenblocker wie Dibenzyline und Dibenamine sind seit langem bekannt. Erst in letzter Zeit wurden von BLACK und STEPHENSON Substanzen beschrieben, die spezifisch die ß-Rezeptoren blockieren (7, 8). Bis jetzt sind nur Nethalide (Alderlin(R)) (2, 3, 48, 58, 62, 68) und Propranolol (Inderal(R), Dociton(R)) (7) in größerem Umfang experimentell untersucht worden (6, 12, 14, 15, 19, 64) (s. Abb. 2).

Aus dem Wirkungsmechanismus von ß-Rezeptorenblockern ergaben sich die Ansatzpunkte zu ihrem therapeutischen Einsatz. Grundsätzlich ist die Wirkungsgröße, gleich welcher Richtung, abhängig von der Größe des adrenergen Antriebs zum Zeitpunkt der Blockade. Weiter wird die Wirkung einer ß-Blockade vor allem in den Organen bzw. Organsystemen deutlich werden, in denen ß-Rezeptoren überwiegen. So wirken ß-Stimulatoren auf das Myokard erregend bzw. kontraktilitätssteigernd, während sie sonst hemmende bzw. erweiternde Impulse z.B. an Bronchien, periphere Gefäße und wahrscheinlich auch an die Coronarien (31) heranbringen.

Möglichkeiten der Therapie ergeben sich in erster Linie bei überhöhtem Catecholaminantrieb mit unerwünschter ß-Stimulation oder dann, wenn ein normaler, aber unter besonderen Umständen immer noch zu hoher Catecholaminantrieb ausgeschaltet werden soll. Daraus folgten therapeutische Versuche bei Angina pectoris (18, 21, 25, 37, 42, 49, 51, 55, 56, 57), bei Rhythmusstörungen (5, 16, 22, 32, 36, 44, 52, 53, 60, 62, 65, 66, 67), bei hyperkinetischem Herzsyndrom (10), beim Phäochromocytom (50) und bei der subvalvulären muskulären Aortenstenose (24, 28).

Bei der Angina pectoris ging man in erster Linie davon aus, daß als auslösendes Moment häufig ein überschießender Catecholaminantrieb in Betracht kommt. Bei hyperkinetischem Herzsyndrom wirkt eine ß-Blockade günstig, unabhängig, ob die verstärkte Aktivität des ß-adrenergen Systems durch einen erhöhten Catecholaminantrieb oder eine verstärkte Empfindlichkeit der Rezeptoren zustande kommt. Bei subvalvulärer muskulärer Aortenstenose hat man eine Abnahme des Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta beobachtet. Beim Phäochromocytom werden im Anfall und prophylaktisch während der Operation α- und ß-Blocker gegeben.

Eine möglichst eingehende Kenntnis der Wirkung einer ß-Blokkade unter physiologischen Bedingungen am Gesunden ist die Voraussetzung für die klinische Anwendung. Während die Bedeutung des Catecholaminantriebes am insuffizienten Herzen unbestritten ist und deshalb eine manifeste Herzinsuffizienz eine klare Kontraindikation einer ß-Blockade darstellt, gehen die Ansichten über Größe und Bedeutung des Catecholaminantriebes am ruhenden normalen Herzen auseinander. Während der BRAUNWALDsche Arbeitskreis (47) den Catecholaminantrieb am gesunden Herzen unter Ruhebedingungen praktisch verneint, zeigen die Versuche mehrerer Autoren (19, 20, 29, 46), daß nach ß-Rezeptorenblockade unter anderem Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Herzminutenvolumen abnehmen, das enddiastolische Volumen, die Druckanstiegs- und die Austreibungszeit dagegen zunehmen. Dies spricht dafür, daß eine ß-Blockade negativ inotrop und negativ chronotrop auf das Herz wirkt.

Der Begriff der Inotropie bezieht sich auf die Kontraktilität des Herzens, einen äußerst komplexen Begriff. Den folgenden Ausführungen liegt eine Definition des Kontraktilitätsbegriffes zugrunde, die vor allem auf RUSHMER (54) zurückgeht und das Schwergewicht auf den zeitlichen Ablauf der Kontraktion und eine möglichst umfassende Messung physikalisch definierter Parameter legt. Da die direkte Messung

dieser Größen eine Katheterisierung des Herzens, röntgenkinematographische Techniken oder Thorakotomien zur Voraussetzung hat - Methoden, die beim Gesunden nicht zu verantworten sind - , mußte nach indirekten Verfahren gesucht werden. Das indirekte Verfahren soll die Versuchsperson so gering wie möglich belasten, da ja gerade der Ausgangslage, d.h. dem adrenergen Ruheantrieb bei derartigen Versuchen eine besondere Bedeutung zukommt.

Herzkatheterisierung und Arterienpunktionen, überhaupt jeder größere, mit dem Meßvorgang verbundene Eingriff, beeinflussen jedoch am wachen Menschen die Größe des Sympathikotonus; eine Sedierung oder Narkose verschiebt das Gleichgewicht in die Gegenrichtung.

Wir haben deshalb die Methode der ultraniederfrequenten Ballistokardiographie (38, 40) mit synchroner Registrierung von Carotispuls, EKG und Phonokardiogramm gewählt. Mitbestimmend dabei waren die Ergebnisse früherer Untersuchungen in unserem Laboratorium über die Wirkung von Digitalisglykosiden auf das Herz des Gesunden in Ruhe (45).

Unser Hauptaugenmerk war von vornherein nicht auf die problematische Bestimmung des Schlag- und Minutenvolumens gerichtet, sondern wir führten neue Auswertungskriterien ein. Im wesentlichen benützten wir das sogenannte "QH-Intervall" (zwischen der Q-Zacke des EKG und dem Punkt H im Ballistokardiogramm als indirektes Maß für die isometrische Anspannungsphase) und die Steilheit des initialen Kurventeils, also praktisch die erste Differentialableitung des Elongationsballistokardiogramms, als Maß für die initiale Blutströmungsgeschwindigkeit in kranialer Richtung. Unser Vorgehen wird in dem Abschnitt über die Methodik genau dargestellt.

Von größter Wichtigkeit ist natürlich die Frage, ob durch Herzglykoside der negativ inotrope Effekt einer ß-Blockade

wieder aufgehoben werden kann. Für eine eventuelle prophylaktische Digitalisierung oder für eine Digitalisgabe bei Auftreten einer Herzinsuffizienz nach ß-Blockade ist dies ja von entscheidender Bedeutung. Wir haben deshalb eine Versuchsreihe durchgeführt, in der nach vorausgegangener Verabreichung von ß-Blockern Digitalisglykoside injiziert wurden; die Wirkung einer Glykosidgabe nach ß-Blockade wurde mit den Ergebnissen einer Versuchsserie verglichen, in der Digitalisglykoside in gleicher Dosierung ohne vorherige ß-Blokkade verabreicht worden waren.

B. Methode.

Wir führten unsere Versuche an 20 gesunden Personen im Alter von 18 - 27 Jahren unter Grundumsatzbedingungen durch. Nach einer Ruhezeit von mindestens 20 min auf dem BKG-Tisch (Ballistokardiograph: System SCHWARZER nach Angaben von KLENSCH (59)), während der die Versuchsperson zur Erzielung optimaler körperlicher Entspannung auf einer Luftmatratze lag, wurde eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) in die rechte Cubitalvene begonnen (10 - 15 Tropfen/min). Nach weiteren 10 - 20 min wurde die Luft aus der Matratze abgelassen. Traten bei längerem Liegen auf der harten Tischplatte Beschwerden auf, so wurde auch zwischen den einzelnen Registrierungen die Luftmatratze aufgepumpt. In Abständen von 5 min wurden drei bis vier Registrierungen zur Bestimmung der Ausgangswerte vorgenommen. Es wurde in Atemmittellage registriert; die Versuchspersonen wurden angehalten, während der Aufnahme des BKG die Glottis nicht zu schließen. Gleichzeitig mit dem BKG wurden der Carotispuls (Pulskapsel und Kristallmikrophon der Fa. Hellige), die Ableitung II des EKG und in einigen Versuchen das Phonokardiogramm (m_2 und h) aufgenommen. Beim Anlegen der Pulskapsel, der EKG-Elektroden und des Herzschallmikrophons wurde darauf geachtet, daß die Tischauslenkung nicht beeinflußt wurde. Bei der überwiegenden Zahl der Versuche wurde ferner der Blut-

druck nach RIVA-ROCCI in den der BKG-Registrierung entsprechenden Zeitabständen gemessen.

Die Kurven wurden durch einen Sechsfachschreiber (Hellige Multiscriptor 9400/6) mit einer Papiergeschwindigkeit von 100 mm/sec aufgezeichnet. Die BKG-Registrierung erfolgte mit einem Weitwinkelschreiber. Eine Tischauslenkung von 0,1 mm ergab eine Spannung von 2 mV. Die Verstärkung wurde meist so gewählt, daß ein Eichimpuls von 1 mV einen 18 - 28 mm hohen Ausschlag auf dem Papier ergab. Nach der von KLENSCH (39) angegebenen Methode bestimmten wir unter Verwendung eines mechanischen Impulsgebers und unter stufenweiser (5 kg) Erhöhung der Tischbelastung die optimale Einstellung der Öldämpfung (kritische Dämpfung) entsprechend dem Körpergewicht der Versuchspersonen.

Unmittelbar nach Aufnahme des letzten Kontroll-BKG wurden in der ersten Versuchsreihe (zehn Personen, davon zwei weiblichen Geschlechts) 5,0 mg Propranolol+ innerhalb von 2 min in den Infusionsschlauch injiziert. Die weiteren BKG-Registrierungen erfolgten jeweils 2, 5, 10, 15, 20, 30, in einzelnen Fällen auch 45 und 60 min nach Beendigung der Injektion.

In der zweiten Versuchsreihe (zehn Personen männlichen Geschlechts) wurden nach Aufnahme des letzten Kontroll-BKG in gleicher Weise 5,0 mg, in einzelnen Fällen 10,0 mg Propranolol injiziert, wobei das BKG 2, 5, 10, 15 und 20 min nach Beendigung der Injektion registriert wurde. Unmittelbar nach Aufnahme des 20 min-BKG wurden nun innerhalb von 2 min 0,8 mg Lanatosid C++ in den Infusionsschlauch injiziert und das BKG 2, 5, 10, 15, 20 und 30 min nach Beendigung dieser Injektion registriert. Die Gabe der Präparate wurde von allen Versuchspersonen beschwerdefrei ertragen.

+Inderal(R) der Fa. ICI, England, in Deutschland als Dociton(R), Rheinpharma, im Handel.

++Cedilanid(R), Sandoz, Nürnberg.

Wir danken den Firmen für die Überlassung der Versuchsmengen.

Die BKG-Kurven wurden nach den Angaben von KLENSCH (40) an ihren markanten Punkten durch Buchstaben gekennzeichnet (Abb. 3). An die HI-Schenkel der Kurven wurden Tangenten gelegt und deren Winkel "α" zur Horizontalen gemessen. Änderungen des Winkels sind (beim gleichen Individuum) Folge von Änderungen der maximalen Geschwindigkeit der Blutbewegung in kranialer Richtung (45). Ferner wurde das Intervall zwischen dem Beginn des Kammerkomplexes "Q" im EKG und dem Punkt "H" im BKG, dem Beginn der Kranialbewegung des Blutes in die Aorta ascendens, als ein Maß für die Anspannungsphase bestimmt. Das Schlagvolumen wurde nach einer von KLENSCH (40) angegebenen Formel berechnet. Weiter bestimmten wir einen Quotienten aus Schlagvolumen und Systolenzeit (ml/sec), die "systolische Auswurfrate". Die Herzfrequenz wurde aus dem EKG errechnet. Die Zeitangaben erfolgen in Centisekunden (sec x 10^{-2}), die Winkelangaben in Grad. Gewöhnlich wurden vier Kurven einer Registrierung ausgewertet und der Mittelwert für die einzelnen Meßgrößen berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Students t-Test. Die Änderung einer Meßgröße gegenüber dem Kontrollwert wurde nur bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% bzw. 1% als statistisch signifikant angesehen.

C. Ergebnisse.

Die Abbildungen 4 - 7 fassen die Ergebnisse zusammen. Abb. 4 zeigt die Änderung des Winkels "α": sofort nach der Injektion von Propranolol nimmt der Winkel ab, d.h. das HI-Segment wird flacher. Die mittlere Abnahme beträgt 20 min nach der Injektion in der ersten Versuchsreihe 5,6°, in der zweiten Versuchsreihe 3,7° und ist in beiden Reihen signifikant ($p<0,01$). Zwischen den Werten für die mittlere Abnahme des Winkels "α" in den beiden Versuchsreihen besteht kein statistisch gesicherter Unterschied. Während es ohne darauffolgende Gabe von Lanatosid C nur zu einer geringfügigen, statistisch nicht signifikanten Änderung des Winkels vom

20 min- zum 50 min-Wert um 0,[illegible]° ($0,1 < p < 0,2$) kommt, bewirkt Lanatosid C eine deutliche Zunahme des Winkels "α", die 15 min nach der Injektion statistisch signifikant wird ($p < 0,01$). Nimmt man den 20 min-Wert nach der Gabe des β-Blockers als Ausgangswert der zweiten Versuchshälfte an und betrachtet man die Änderung des Winkels "α" nach der Gabe von Lanatosid C als Abweichung von diesem Wert, so wird ein Vergleich mit den Ergebnissen einer früheren Untersuchung über die Wirkung von Lanatosid C auf das Herz des Gesunden [illegible] möglich. Dabei zeigt sich, daß die β-Blockade keinen statistisch gesicherten Einfluß auf die Wirkung der Gabe von Lanatosid C hat; die Verstellerung des EI-Segmentes im BKG wird durch eine vorherige Verabreichung von Propranolol nicht beeinflußt.

In Abb. 5 ist das Verhalten der QS-Zeit, des Intervalls zwischen dem Punkt "Q" im EKG und dem Punkt "S" im BKG, dargestellt. In beiden Versuchsreihen findet sich 20 min nach der Propranolol-Gabe eine signifikante Verlängerung der QS-Zeit, im Mittel um 0,[illegible] bzw. 0,[illegible] Centisekunden ($p < 0,01$). Die Gabe von Lanatosid C bewirkt bereits nach 10 min eine Verkürzung der QS-Zeit, während die reinen Propranolol-Versuche in dem entsprechenden Zeitintervall nur einen geringfügigen, nicht signifikanten Abfall zeigen. Vergleicht man die Wirkung von Lanatosid C nach β-Blockade mit den Ergebnissen unserer früheren Untersuchung, so läßt sich auch für die QS-Zeit kein signifikanter Einfluß der β-Blockade auf den verkürzenden Effekt des Lanatosid C nachweisen. Wie der weitere Kurvenverlauf der zweiten Versuchsreihe zeigt, kommt es 50 min nach der Gabe von Lanatosid C sogar zu einer Verkürzung der QS-Zeit unter ihren Ausgangswert. Wurde die Anspannungszeit aus dem Carotispuls und dem synchron registrierten EKG gewonnen, so ergaben sich im wesentlichen zu dem Verhalten der QS-Zeit gleichsinnige Veränderungen. Das ballistokardiographisch bestimmte "Schlagvolumen" nahm in praktisch allen Fällen nach β-Blockade ab, um nach Verabreichung von Lanatosid C wieder anzusteigen.

Die Systolenzeit nahm zu. Dementsprechend kam es zu einer Abnahme des Quotienten SV/Systolenzeit, der systolischen Auswurfrate.

Abb. 6 zeigt, daß nach Propranolol-Gabe in beiden Versuchsreihen die Herzfrequenz 2 min nach der Injektion um 6 - 7 Schläge/min fällt ($p < 0,01$). Das Maximum wird nach 20 min mit einem mittleren Frequenzabfall um 7,2 Schläge/min bei Reihe 1 und um 7,5 Schläge/min bei Reihe 2 erreicht. Nach der Injektion von Lanatosid C kommt es nur noch zu einer geringfügigen Abnahme der Herzfrequenz um rund 2 Schläge/min. Erst 30 min nach der Injektion findet sich eine signifikante Abweichung vom 20 min-Wert der vorausgegangenen ß-Blockade ($p < 0,01$). Der Frequenzabfall nach Lanatosid C ist mit 2 - 3 Schlägen/min nach vorausgegangener ß-Blockade nur halb so groß wie nach alleiniger Verabreichung von Lanatosid C.

Abb. 7a zeigt das Verhalten des systolischen Blutdrucks. Nach der Injektion von Propranolol kommt es in beiden Versuchsreihen bereits nach 2 min zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$), der nach 20 min zwischen 9 und 10 mm Hg beträgt. Die Gabe von Lanatosid C führt regelmäßig zu einem Wiederanstieg der systolischen Blutdruckwerte. Der Vergleich der 30 min-Werte beider Reihen, bezogen auf den jeweiligen 20 min-Wert, zeigt bereits einen Unterschied ($p < 0,025$). Innerhalb von 30 min steigt der systolische Blutdruck durch die Gabe von Lanatosid C um 6 mm Hg, erreicht aber den Ausgangswert nicht. Ein Vergleich dieses Effektes mit dem Ansteigen des systolischen Blutdruckes nach alleiniger Verabreichung von Lanatosid C läßt keinen signifikanten Unterschied erkennen.

Im Gegensatz dazu verhält sich der diastolische Blutdruck sehr unterschiedlich. Die mäßige Abnahme des Mittelwertes um 3 - 4 mm Hg nach der Propranolol-Gabe ist nicht signifikant. Der auf die anschließende Verabreichung von Lana-

tosid C auftretende Anstieg um 2 - 3 mm Hg läßt sich nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% statistisch sichern. Gleiches gilt auch für den in unserer früheren Untersuchung auf die alleinige Verabreichung von Lanatosid C hin eintretenden geringen Anstieg des diastolischen Blutdrucks. (Abb. 7b)

D. Diskussion.

Einer Interpretation der Befunde muß eine klare, in physikalischen Dimensionen faßbare Definition des Kontraktilitätsbegriffes vorausgehen. Durch die Entwicklung und Verfeinerung direkter Meßmethoden und die Möglichkeit der chronischen Implantation von Meßfühlern beim Tier sind heute auch eine den Physiker befriedigende Definition des Begriffes der myokardialen Kontraktilität und ihre Messung möglich geworden. So konnte RUSHMER (54) am nicht narkotisierten Hund fortlaufend den intraventrikulären Druck, den Durchmesser des linken Ventrikels und das Durchströmungsvolumen der Aorta messen und elektronisch diese primären Parameter differenzieren und integrieren. Aus seinen Untersuchungen ließ sich ableiten, daß Änderungen der Kontraktilität weniger in den absoluten Größen (z.B. des intraventrikulären Druckes, des Aortendurchflußvolumens und der Schlagarbeit) zum Ausdruck kommen: vielmehr äußert sich z.B. eine Kontraktilitätszunahme in einer rascheren Zu- und Abnahme des intraventrikulären Druckes, einer größeren Auswurfgeschwindigkeit, insgesamt einer Verkürzung der Systole. Das Schlagvolumen braucht sich dabei nicht wesentlich zu ändern. Besondere Bedeutung kommt also der Geschwindigkeit im Ablauf der einzelnen Parameter, den Tangens bzw. der ersten Differentialableitung dieser Beziehungen zu.

An erster Stelle stehen hier dp/dt, der Differentialquotient der Druckzeitkurve, und dV/dt, der Differentialquotient der Volumenzeitkurve. Da Blut ein praktisch unkomprimierbares

Medium darstellt, muß die Durchströmungskurve der Aorta der dD/dt-Beziehung weitgehend folgen. Mit anderen Worten muß einer rascheren Volumenabnahme des Ventrikels eine höhere Durchströmungsgeschwindigkeit der Aorta (dV/dt) bzw. der Pulmonalarterie parallel gehen.

Eine direkte Messung der intraventrikulären Druck-Zeit-Beziehung setzt eine verzerrungsfreie Druckaufnahme im Herzen voraus. Ein katheterendständiges Manometer muß dazu in das Herz vorgeschoben werden; die direkte Registrierung des Aortenstromvolumens ist ohne größere operative Eingriffe nicht möglich. All dies verbietet sich beim Menschen zu rein experimentellen Untersuchungen von selbst. Daraus leitet sich die Berechtigung ab, indirekte Verfahren in Betracht zu ziehen und auf ihre Anwendbarkeit zu untersuchen.

Die Anspannungszeit des linken Ventrikels ist definitionsgemäß das Zeitintervall zwischen dem Beginn der elektrischen Kammererregung und dem Erreichen des diastolischen Druckniveaus an der Aortenklappe. Bleibt das diastolische Druckniveau gleich, so kann aus einer Abnahme der Anspannungszeit auf eine Zunahme von dp/dt zumindest für den isometrischen Anteil geschlossen werden. Die elektromechanische Kopplungszeit geht hier zwar ein, dürfte aber grössenordnungsmäßig um mehrere Stellen zu klein sein, um den grundsätzlichen Zusammenhang zwischen Anspannungszeit und dp/dt zu stören. Die Anspannungszeit ließ sich bisher am Menschen indirekt durch synchrone Registrierung des Carotispulses und des EKG bestimmen. Eine zentrale Pulswellenlaufzeit von 0,03 sec wurde dabei als konstant angenommen. Jedem Untersucher sind aber die Schwierigkeiten in der Reproduktion der indirekt registrierten Carotispulskurve über längere Zeitabschnitte geläufig. Verschiebung der Pulsaufnehmerkapsel bei geringen Bewegungen, der wechselnde Tonus der Halsmuskulatur usw. tragen dazu bei.

Wir haben deshalb zusätzlich zum Carotispuls das Ballisto-

kardiogramm aufgenommen, davon ausgehend, daß der Punkt H den Beginn des Blutaustrittes aus dem Herzen in kranialer Richtung markiert. Sinngemäß folgt, daß sich die Geschwindigkeit der Blutverlagerung in der Steilheit des HI-Segmentes (der Größe des Winkels "α") widerspiegeln muß.

Hiervon ausgehend wurden von uns das QH-Intervall und der Winkel "α" bereits in früheren Untersuchungen über die Wirkung von Digitalisglykosiden auf die Kontraktilität des gesunden Herzens bestimmt. Dadurch ließ sich ein positiv inotroper Effekt der Glykoside am gesunden menschlichen Herzen nachweisen (45). Nach ß-Blockade fanden wir, daß die Korrelate der dp/dt- und der dV/dt-Beziehung für einen negativ inotropen Effekt der ß-Blockade sprechen. Die in letzter Zeit publizierten Befunde über eine Zunahme der Anspannungs- und Austreibungszeit bei ß-Blockade weisen in die gleiche Richtung (19, 20, 23). In allerletzter Zeit wurden von dem Arbeitskreis um WEISSLER (27) vorläufige Befunde mitgeteilt, die der sogenannten "preejectionphase", der Anspannungszeit, eine ganz besondere Aussagekraft über die Größe des adrenergen Antriebes am menschlichen Herzen zusprechen.

Wir legen das Hauptgewicht in der Diskussion einer Beeinflussung der myokardialen Kontraktilität auf die Änderung der QH-Zeit und des Winkels "α" und nicht auf die bei ballistokardiographischer Methodik bevorzugte und problematische Bestimmung des Schlag- und Minutenvolumens. Gleichwohl fügt sich auch die Verminderung des ballistokardiographisch bestimmten Schlagvolumens und der systolischen Auswurfrate in unseren Versuchen zwanglos in die Ergebnisse ein, die mit anderen Methoden in Tierversuchen und am Menschen gewonnen wurden (19, 20, 29, 46). Untersuchungen über die Wirkung von gefäßerweiternden Substanzen mit komplexem Wirkungsspektrum (30), die das Ballistokardiogramm als Methode zur Bestimmung absoluter und relativer Schlagvolumenänderungen in pharmakologischen Untersuchungen abwerten, sagen nichts über die Möglichkeit der Unter-

suchung von primär kardiotropen Substanzen aus.

Wenn wir aufgrund unserer Befunde eine Beeinflußung der Kontraktilität des Herzens durch ß-Blocker diskutieren, müssen wir die bekannten Beziehungen zwischen enddiastolischer Faserlänge, Kontraktionskraft und -geschwindigkeit berücksichtigen (61). Entsprechend der FRANK-STARLING-Beziehung steigen mit zunehmender enddiastolischer Faserlänge Kontraktionskraft und -geschwindigkeit (4, 61); wie daraus zu erwarten, nahm in den Untersuchungen von BLUMBERGER (9) die Anspannungszeit bei spontaner Zunahme der Herzgröße ab. In praktisch allen unseren Versuchen ging der Zunahme der AH-Zeit und der Abnahme des Winkels "α" eine Frequenzabnahme parallel. Die Ergebnisse anderer Arbeitskreise sprechen dafür, daß dabei die Herzgröße und damit die enddiastolische Faserlänge zunehmen (17, 19). Dies ist mit der Annahme eines variablen diastolischen Tonus (69) vereinbar.

Unsere Ergebnisse, die nach Gabe des ß-Blockers eine Zunahme der Anspannungszeit zeigten, dürfen deshalb nicht als Frequenzeffekt - durch Ausschaltung eines Ruhecatecholaminantriebes am Sinusknoten - gedeutet werden. Vielmehr sprechen unsere Befunde für eine Wirkung der ß-Blockade an der Myokardfaser und machen einen Ruhecatecholaminantrieb am gesunden menschlichen Herzen wahrscheinlich. Neben der Ausschaltung eines adrenergen Ruheantriebes ist allerdings auch eine dem Blocker eigene, spezifische, negativ inotrope Wirkung vor allem bei höherer Dosierung wahrscheinlich. Hier können am Menschen nur weitere Untersuchungen mit den optischen Isomeren des ß-Blockers Propranolol und anderen ß-blokkierenden Substanzen weiter führen, durch die, wie die ersten Berichte vermuten lassen, eine Trennung der negativ inotropen und der ß-blockierenden Wirkung möglich geworden ist (32).

Abschließend müssen die Versuche besprochen werden, in denen wir nach ß-Blockade Digitalisglykoside verabreichten. In früheren Untersuchungen (45) war von uns mit der gleichen

Methodik ein positiv inotroper Effekt von Digitalisglykosiden am gesunden menschlichen Herzen in Ruhe nachgewiesen worden. Es schien deshalb sinnvoll, diese Versuche nach ß-Blockade zu wiederholen.

Die der Digitalisgabe folgende Frequenzabnahme war nach ß-Blockade wesentlich geringer oder blieb ganz aus, die QH-Zeit und der Winkel "α" zeigten trotzdem eindeutige Änderungen in Richtung auf die Ausgangswerte vor der Blokkade, die zum Teil sogar überschritten wurden. Diese Effekte waren größenordnungsmäßig der Wirkung einer Digitalisgabe ohne Blockade vergleichbar. Dies ist zunächst ein weiteres Argument dafür, daß die von uns festgestellten Änderungen von QH und "α" sowohl bei ß-Blockade als auch bei alleiniger Glykosidverabreichung nicht als Frequenzeffekte, sondern als Kontraktilitätsänderungen gedeutet werden müssen. Weiter ist daraus zu schließen, daß das Auftreten des positiv inotropen Effektes einer Glykosidverabreichung am gesunden Herzen unter Ruhebedingungen unabhängig von der Größe bzw. dem Vorhandensein des adrenergen Antriebes ist, und daß der spezifische, negativ inotrope Effekt des ß-Blokkers auch durch Glykoside durchbrochen werden kann. Dies entspricht einer Reihe von tierexperimentellen Ergebnissen (17, 20, 41, 47). Ob der positiv inotrope Effekt von Digitalis durch eine ß-Blockade verkleinert wird, wie dies zum Teil die Ergebnisse von TANZ (63) vermuten lassen, können unsere Versuche nicht beantworten.

Die Verringerung des Frequenzeffektes von Digitalisglykosiden nach ß-Blockade ist nicht sicher zu deuten. Die Verschiebung der Ausgangswerte nach tieferen Frequenzen durch die ß-Blockade mag den einer vegetativen Beeinflussung offenstehenden Spielraum nach unten bereits begrenzt haben. Eine weitere vagale Stimulation durch das Glykosid bleibt deshalb erfolglos. Andererseits wissen wir aus Versuchen mit direkter Perfusion des Sinusknotens nach Atropinisierung (34), daß Digitalis auch direkt die Eigenfrequenz des

Herzschrittmachers senkt, ähnlich wie wir dies vom Barium kennen. Daraus ließe sich ableiten, daß der ß-Blocker den Wirkungsort von Digitalis am Schrittmacher zumindest teilweise besetzt.

E. Zusammenfassung.

Eine medikamentöse Blockade der adrenergen ß-Rezeptoren setzt eine eingehende Kenntnis ihrer Wirkung am Gesunden voraus. Zur Untersuchung der kardiotropen Wirkung von adrenergen ß-Rezeptorenblockern am gesunden Menschen unter Ruhebedingungen wurden von uns indirekte Methoden benutzt, um eine Beeinflussung der Ausgangslage (des Ruhecatecholaminantriebes) durch den Meßvorgang zu vermeiden. Dazu wurde das Ballistokardiogramm (BKG) synchron mit der Ableitung II des EKG, dem Carotispuls und in einigen Fällen dem Phonokardiogramm registriert.

Folgende Befunde konnten nach Verabreichung von Propranolol erhoben werden:
Die Geschwindigkeit der Blutströmung in der initialen Austreibungsphase nahm ab.
Die isometrische Kontraktionsphase wurde verlängert.
Die Herzfrequenz nahm ab.
Der systolische Blutdruck fiel, der diastolische Blutdruck blieb unbeeinflußt.
Das ballistokardiographisch bestimmte Schlagvolumen und die systolische Auswurfrate nahmen ab.

Nach anschließender Gabe von Herzglykosiden kam es zu einer Beschleunigung der initialen Austreibungsphase und zu einer Verkürzung der isometrischen Kontraktionsphase. Die Herzfrequenz nahm nur geringfügig ab. Der systolische Blutdruck stieg wieder an. Das Schlagvolumen und die systolische Auswurfrate wurden wieder größer.

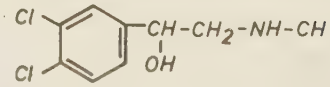
Diese Befunde wurden von uns als negativ inotroper Effekt des Propranolol gedeutet. Ein Ruhecatecholaminantrieb am gesunden menschlichen Herzen wird wahrscheinlich gemacht. Ein Vergleich der Digitaliswirkung nach vorausgegangener ß-Blockade mit den in einer früheren Untersuchung gefundenen Ergebnissen über die Digitaliswirkung auf das gesunde Herz zeigt keine Beeinflussung seiner positiv inotropen Wirkung durch die ß-Blockade.

Abb. 1:
Schematische Darstellung der Beziehungen von Agonisten (I, II, III) und Antagonisten (A, B) an den Rezeptoren (α, β). Die schwarz gezeichneten Enden entsprechen einem haptophoren, die weißen bzw. schraffierten Teile einem pharmakophoren Strukturanteil. Agonisten und Antagonisten unterscheiden sich durch die spezifische "innere Aktivität" der pharmakophoren Gruppe.

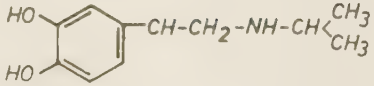
Symbole:
I: α-Stimulator (Noradrenalin)
II: β-Stimulator (Isoproterenol)
III: α- und β-Stimulator (Adrenalin)

A: α-Rezeptorenblocker
B: β-Rezeptorenblocker

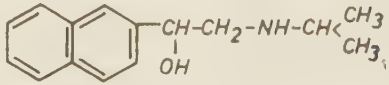
DICHLOROISOPROTERENOL (DCI)



ISOPROTERENOL



PRONETHOLOL (NETHALIDE^R, ALDERLIN^R)



PROPRANOLOL (DOCITON^R)

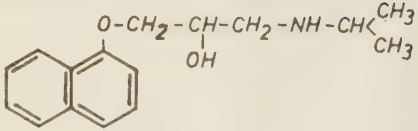


Abb. 2:

Strukturelle Ähnlichkeit von drei ß-blockierenden Substanzen mit Isoproterenol (s. Text).

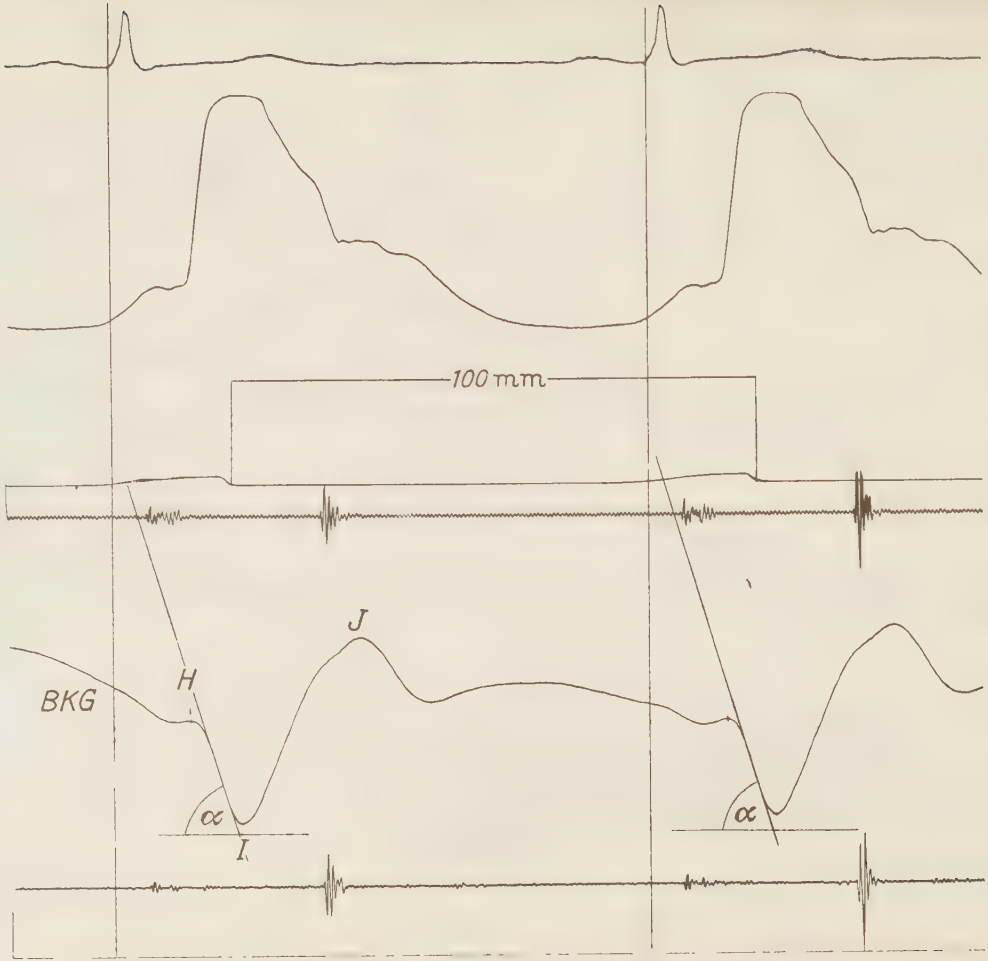


Abb. 3:
Von oben nach unten:
EKG-Ableitung II
Carotispuls
Phonokardiogramm (m_2)
Ballistokardiogramm
Phonokardiogramm (h)

Papiergeschwindigkeit
100 mm/sec.

Kennzeichnung der markanten Punkte des BKG nach KLENSCH (38).

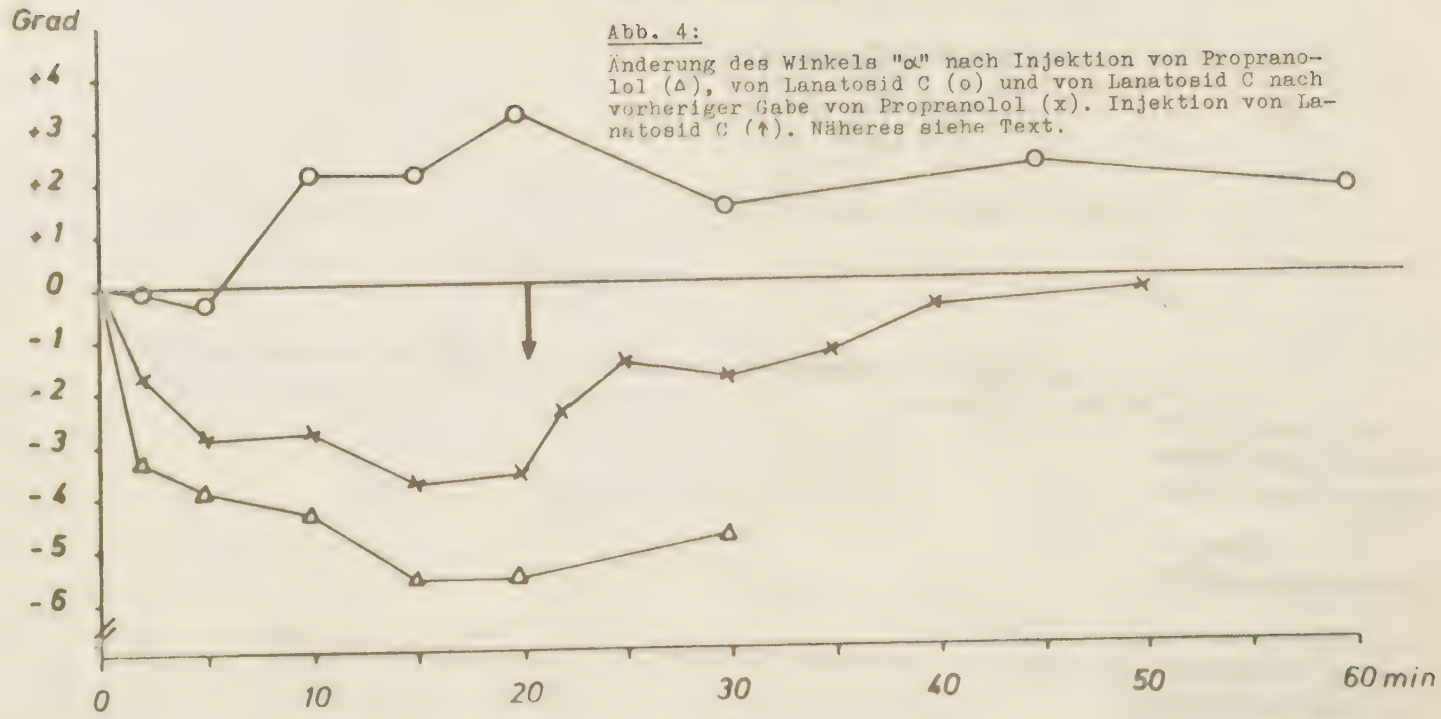


Abb. 4:

Änderung des Winkels "α" nach Injektion von Propranolol (Δ), von Lanatosid C (o) und von Lanatosid C nach vorheriger Gabe von Propranolol (x). Injektion von Lanatosid C (↑). Näheres siehe Text.

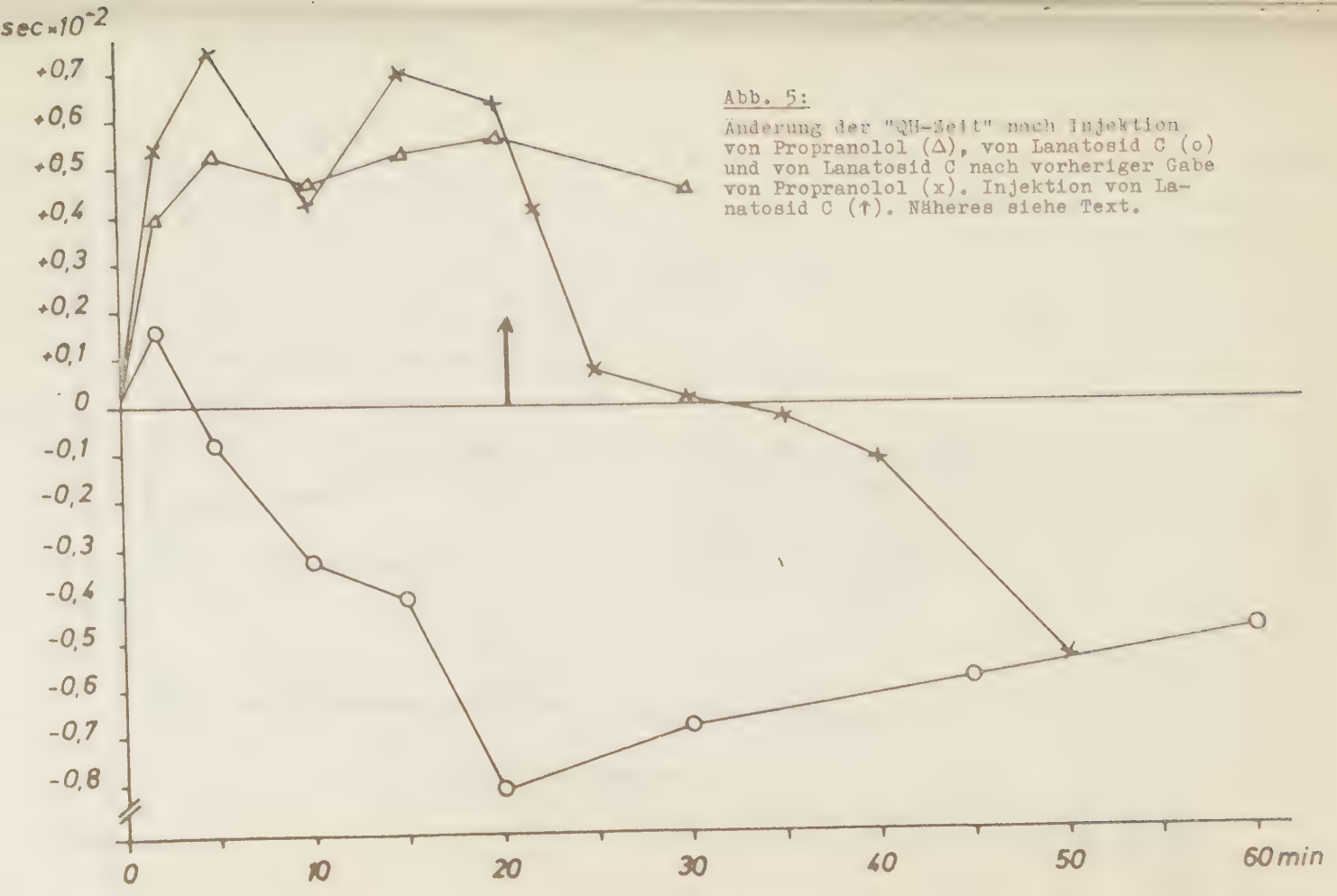


Abb. 5:

Änderung der "QH-Zeit" nach Injektion von Propranolol (Δ), von Lanatosid C (o) und von Lanatosid C nach vorheriger Gabe von Propranolol (x). Injektion von Lanatosid C (↑). Näheres siehe Text.

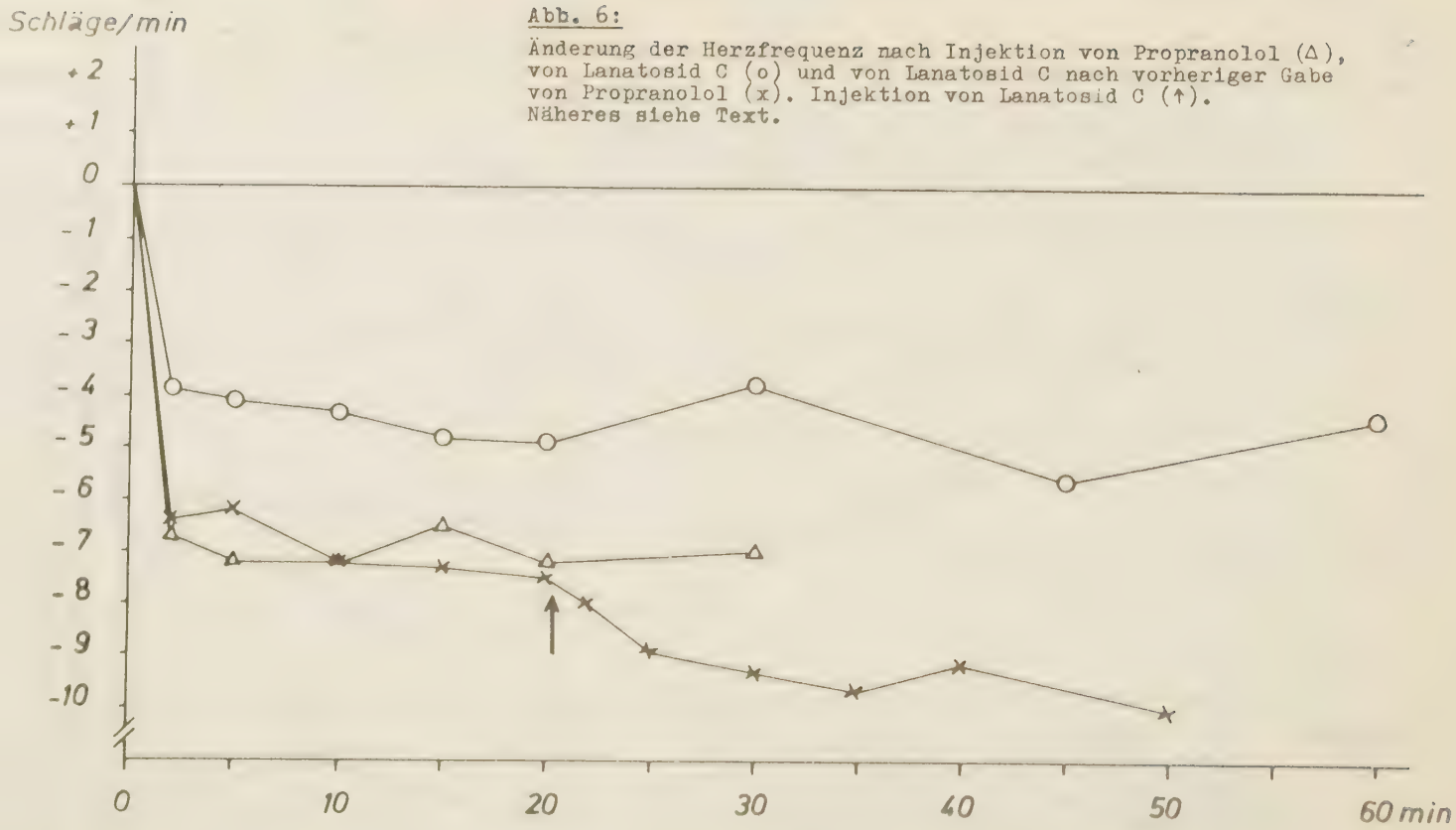


Abb. 6:

Änderung der Herzfrequenz nach Injektion von Propranolol (Δ), von Lanatosid C (o) und von Lanatosid C nach vorheriger Gabe von Propranolol (x). Injektion von Lanatosid C (↑). Näheres siehe Text.

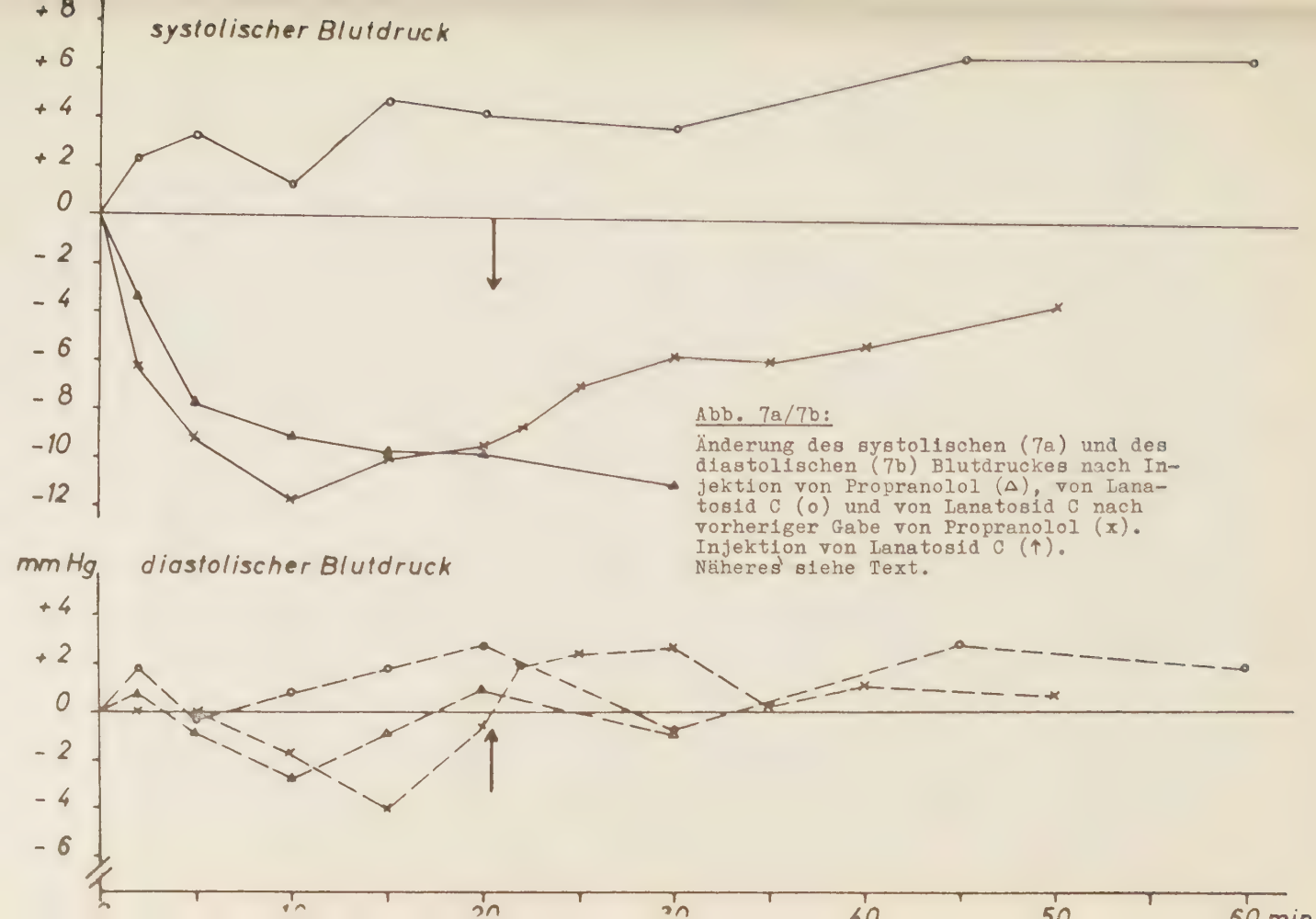


Abb. 7a/7b:

Änderung des systolischen (7a) und des diastolischen (7b) Blutdruckes nach Injektion von Propranolol (△), von Lanatosid C (o) und von Lanatosid C nach vorheriger Gabe von Propranolol (x). Injektion von Lanatosid C (↑). Näheres siehe Text.

Literatur

1 AHLQUIST, R.P.: Amer. J. Physiol. 153 : 586 (1948)

2 ALLEYNE, G.A.O., C.J. DICKINSON, A.C. DORNHORST, R.M. FULTON, K.G. GREEN, I.D. HILL, P. HURST, D.R. LAURENCE, T. PILKINGTON, B.N.C. PRICHARD, B. ROBINSON, and M.L. ROSENHEIM: Brit. Med. J. II : 1226 (1963)

3 APTHORP, G.H., D.A. CHAMBERLAIN, and G.W. HAYWARD: Brit. Heart J. 26 : 218 (1964)

4 AYGEN, M.M., and E. BRAUNWALD: Circulation 26 : 516 (1962)

5 BECTERMANN, E.M.M., and D.H. FRIEDLANDER: Post-Grad. Med. J. 41 : 526 (1965)

6 BISHOP, J.M., and N. SEGEL: J. Physiol. 169 : 112 (1963)

7 BLACK, J.W., A.F. CROWTHER, R.G. SHANKS, L.R. SMITH, and A.C. DORNHORST: Lancet I : 1080 (1964)

8 BLACK, J.W., and J.S. STEPHENSON: Lancet II : 311 (1962)

9 BLUMBERGER, K.J.: Dtsch. med. Wschr. 74 : 167 (1949)

10 BOLLINGER, A., M. GANDER und G. FORSTER: Schweiz. med. Wschr. 95 : 1075 (1965)

11 CANNON, W.B., and A. ROSENBLUETH: Autonomic Neuroeffector Systems, The Macmillan Co., New York 1937

12 CHAMBERLAIN, D.A., and J. HOWARD: Brit. Heart J. 26 : 213 (1964)

13 DALE, H.H.: J. Physiol. 34 : 163 (1906)

14 DORNHORST, A.C., and B.F. ROBINSON: Lancet II : 314 (1962)

15 EPSTEIN, E.S., B.F. ROBINSON, R.L. KAHLER, and E. BRAUNWALD: J. Clin. Invest. 44 : 11 (1965)

16 ERLIJ, D., and R. MENDEZ: J. Pharmacol. Exper. Therap. 144 : 97 (1964)

17 FLECKENSTEIN, A.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70 : 81 (1964)

18 GEBHARDT, W. und CHR. BÜCHNER: Hippokrates 37 : 381 (1966)

19 GEBHARDT, W., H. REINDELL, K. KÖNIG und CHR. BÜCHNER: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. 31 : 99 (1965)

20 GERSMEYER, E.F., H. SPITZBARTH, E. BEYER und E. LEICHT: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 251 : 130 (1965)

21 GILLAM, P.M.S., and B.N.C. PRICHARD: Brit. Med. J. II : 337 (1965)
22 GINN, W.M.: Circulation 32 : 11 (1965)
23 GMEINER, R. und F. DIENSTL: Klin. Wschr. 44 : 764 (1966)
24 GOODWIN, J.F.: Ciba Found. Symp., p. 189, 1964
25 HAMER, J., T. GRANDJEAN, L. MELENDEZ, and G.E. SOWTON: Brit. Med. J. II : 720 (1964)
26 HAMER, J., T. GRANDJEAN, L. MELENDEZ, and G.E. SOWTON: Brit. Heart J. 28 : 414 (1966)
27 HARRIS, W.S., C.D. SCHOENFELD, and A.M. WEISSLER: Proc. Amer. Fed. Clin. Res. 14 : 248 (1966)
28 HARRISON, D.C., E. BRAUNWALD, G. GLICK, D.T. MASON, CH.A. CHIDSEY, and J. ROSS jr.: Circulation 29 : 84 (1964)
29 HEGGLIN, R., H.P. KRAYENBÜHL und E. LÜTHY: Zschr. exper. Med. 138 : 141 (1964)
30 HILGER, H.H.: Proc. 3rd Europ. Symp. for Ballistocardiography, p. 207, Bonn 1962
31 HIRCHE, H.J.: Pflügers Arch. Physiol. 288 : 162 (1966)
32 HOWE, R., and R.G. SHANKS: Nature 210 : 1336 (1966)
33 HOWITT, G., and D.J. ROWLANDS: Lancet I : 628 (1966)
34 JAMES, T.N., and R.A. NADEAU: J. Pharmacol. Exper. Therap. 139 : 42 (1963)
35 JOHNSTONE, M.: Brit. J. Anaesth. 36 : 224 (1964)
36 JOHNSTONE, M.: Congr. Nund. Anaesthesiol. III : 38 (1964)
37 KEELAN, P.: Brit. Med. J. I : 897 (1965)
38 KLENSCH, H.: Pflügers Arch. Physiol. 262 : 272 (1956)
39 KLENSCH, H.: Proc. 2nd Europ. Symp. for Ballistocardiography, p. 267, Bonn 1961
40 KLENSCH, H. und W. EGER: Pflügers Arch. Physiol. 263 : 459 (1956)
41 KOCH-WESER, J.: Fed. Proc. 25 : 621 (1966)
42 LAMPRECHT, G. und J. SCHMIDT-VOIGT: Med. Klin. 61 : 18 (1966)
43 LANGLEY, J.N.: J. Physiol. 33 : 374 (1905)
44 LUCCHESI, B.R.: J. Pharmacol. Exper. Therap. 148 : 94 (1965)

45 LYDTIN, H., K. SCHNELLE und N. ZÖLLNER: Zschr. exper. Med. 139 : 651 (1965)
46 MEESMANN, W.: Symposion über ß-Rezeptorenblockade - Heidelberg 1965, Verlag Steinkopff, Darmstadt (im Druck)
47 MORROW, D.H., T.E. GAFFNEY, and E. BRAUNWALD: J. Pharmacol. Exper. Therap. 140 : 236 (1963)
48 PAYNE, J.P., and R.M. SENFIELDT: Brit. Med. J. I : 603 (1964)
49 PRICHARD, B.N.C., and P.M.S. GILLAM: Brit. Med. J. II : 725 (1964)
50 ROBERTSON, A.I.G.: Post-Grad. Med. J. 41 : 481 (1965)
51 ROSKAMM, H.: Arzneimittel-Forsch. 16 : 835 (1966)
52 ROUSE, W.: Symposion über ß-Rezeptorenblockade - Heidelberg 1965, Verlag Steinkopff, Darmstadt (im Druck)
53 ROWLANDS, D.J., G. HOWITT, and P. MARKMANN: Brit. Med. J. I : 891 (1965)
54 RUSHMER, R.F.: Cardiovascular Dynamics, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London 1961
55 SCHMIDT-VOIGT, J.: Monatskurse f. d. ärztl. Fortbildung H. 11 : 582 (1965)
56 SCHMIDT-VOIGT, J.: Med. Welt H. 1 : 23 (1966)
57 SCHMIDT-VOIGT, J.: Fortschr. Med. 84 : 23 (1966)
58 SCHRÖDER, G., and L. WERKÖ: Amer. J. Cardiol. 15 : 58 (1965)
59 SCHWARZER, F. und H. REETZ: Proc. 2nd Europ. Symp. for Ballistocardiography, p. 137, Bonn 1961
60 SLOMAN, G., J.S. ROBINSON, and K. MC LEAN: Brit. Med. J. I : 895 (1965)
61 STARLING, E.H.: The Linacre Lecture on the Law of the Heart (Cambridge 1915), Longmans, Green Co., London 1918
62 STOCK, J.P.P., and N. DALE: Brit. Med. J. II : 1230 (1963)
63 TANZ, R.D.: J. Pharmacol. Exper. Therap. 144 : 205 (1964)
64 TAYLOR, R.R., and A.D. JOSE: Read to Aust. Cardiac. Soc. Meeting. 31st May 1963
65 TAYLOR, R.R., C.D. JOHNSTON, and A.D. JOSE: New Engl. J. Med. 271 : 877 (1964)

66 TURNER, P.: Lancet II : 1316 (1965)
67 VAUGHAN-WILLIAMS, E.M., and A. SEKIYA: Lancet I : 420 (1963)
68 WARD, O.C.: J. Irish Med. Ass. 54 : 322 (1964)
69 WEZLER, K.: Zschr. Kreisl.forsch. 51 : 615, 838, 907 (1962)

Herrn Professor Dr. Nepomuk Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. Helmut Lydtin danke ich für seine stetige Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Versuche und der Zusammenstellung der Arbeit. Für die Anfertigung der Zeichnungen bin ich den technischen Assistentinnen unseres Laboratoriums, Fräulein Inge Dawert und Fräulein Brigitte Krause, zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 14. Juni 1942 wurde ich als Tochter des Studienrates Dr. Hugo Bendel und seiner Ehefrau Maria in München geboren. Im Alter von sechs Jahren trat ich in die Volksschule an der Simmernstraße in München ein. Von 1952 an besuchte ich das Städtische Mädchenrealgymnasium München-Nord, wo ich im Juli 1961 meine Reifeprüfung ablegte.

Zum Beginn des Wintersemesters 1961/62 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München für das Studium der Zahnheilkunde. Wegen größerer Neigung zur Vollmedizin wechselte ich im darauffolgenden Sommersemester das Studienfach. Nach dem zweiten Semester legte ich die naturwissenschaftliche und nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung ab. In den folgenden sechs klinischen Semestern studierte ich weiterhin in München, wo ich am 1. August 1967 auch die ärztliche Prüfung ablegte.

Vom Mai 1965 bis zum Juni 1966 arbeitete ich an der Medizinischen Poliklinik, Leitung Professor Dr. Walter Seitz, an der Durchführung der Versuche zur vorliegenden Arbeit.